

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
21 novembre 2002 (21.11.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/092567 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 209/18, A61K 31/405, A61P 43/00, C07D 403/04

(74) Mandataires : HUBERT, Philippe etc.; CABINET
BEAU DE LOMENIE, 158, rue de l'Université, F-75340
CEDEX 07 PARIS (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/01649

(22) Date de dépôt international : 16 mai 2002 (16.05.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/06507 17 mai 2001 (17.05.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LABO-
RATOIRES FOURNIER SA [FR/FR]; 9 RUE PETITOT,
F-21000 DIJON (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BARTH,
Martine [FR/FR]; 20 RUE CLAUDE DESCHAULT,
F-21380 ASNIERES LES DIJON (FR). DODEY, Pierre
[FR/FR]; 10 RUE DES CHAMPS D'ALOUX, F-21121
FONTAINE LES DIJON (FR). PAQUET, Jean-Luc
[FR/FR]; ROUTE DE BEIRE LE CHATEL, F-21490
BROGNON (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT (modèle
d'utilité), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ (modèle d'utilité), CZ, DE (modèle
d'utilité), DE, DK (modèle d'utilité), DK, DM, DZ, EC, EE
(modèle d'utilité), EE, ES, FI (modèle d'utilité), FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SD, SE, SG, SI, SK (modèle d'utilité), SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

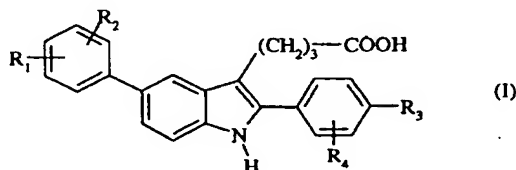
Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL 5-PHENYL-1H-INDOLE DERIVATIVES AS ANTAGONISTS OF INTERLEUKINE-8 RECEPTORS

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE 5-PHENYL-1H-INDOLE ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'INTERLEU-
KINE-8



(57) Abstract: The invention concerns 5-phenyl-1H-indole derivatives of formula (I), wherein: R₁, R₂, R₃ and R₄ are such as defined in Claim 1, as well as their pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates. The invention also concerns pharmaceutical compositions containing them, and their use for preparing medicines mediated by the activation of the CXCR receptor of inter-leukine-8 and chemokines of the same family.

(57) Abrégé : La présente invention concerne les dérivés de 5-phényl-1H-indole de formule (I): dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis à la revendication 1, ainsi que leurs sels, solvats et hydrates pharmaceutiquement acceptables. L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques les contenant, ainsi que leur utilisation pour la préparation de médicaments destinés à traiter les maladies dépendantes de l'activation du récepteur CXCR2 de l'interleukine-8 et des chimiokines de la même famille.

WO 02/092567 A1



En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

Nouveaux dérivés de 5-phényl-1H-indole antagonistes des récepteurs de l'interleukine-8

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 5-phényl-1H-indole, les compositions pharmaceutiques les contenant, ainsi que leur utilisation pour la
5 préparation de médicaments destinés à traiter les maladies dépendantes des récepteurs de l'interleukine-8.

L'IL-8 (Interleukine-8) est une protéine de 72 acides aminés appartenant à la superfamille de protéines capables d'attirer les leucocytes, aussi qualifiées de cytokines C-X-C ou C-C cytokines intercrines ou plus récemment de chimiokines
10 (Oppenheim *et al.*, *Annu. Rev Immunol.*, 1991, **9**, 617-648). Différents noms ont été attribués à l'interleukine-8 tels que NAP-1 (de l'anglais "neutrophil activating peptide-1"), NAF (de l'anglais "neutrophil activating factor") et "T-cell lymphocyte chemotactic factor". De nombreux membres de la famille des chimiokines ont été décrits comme étant impliqués dans les processus inflammatoires et dans la
15 migration des leucocytes. La famille des chimiokines est composée de deux sous familles distinctes : les alpha- et les bêta-chimiokines. Les alpha-chimiokines, comme l'IL-8, le NAP-2 (de l'anglais "Neutrophil activating peptide-2"), le MGSA/Gro, ou Gro-alpha (de l'anglais "melanoma growth stimulatory activity"), et l'ENA-78 (de l'anglais "Epithelial cell derived neutrophil activating protein 78"),
20 ont toutes des effets sur l'attraction et l'activation des leucocytes et plus particulièrement des neutrophiles. Cette sous-famille inclut aussi le PF-4 (de l'anglais "Platelet Factor-4"), la bêta-thromboglobuline et le CTAPIII (de l'anglais "connective tissue activating protein III"), qui eux n'ont pas d'effet sur les neutrophiles.

L'IL-8 a été originellement identifiée par ses capacités à attirer et activer les
25 leucocytes polymorphonucléaires (neutrophiles). Plus récemment, il a été montré que l'expression d'IL-8 était rapidement induite dans différents tissus ou cellules comme les macrophages, les fibroblastes, les cellules endothéliales et épithéliales et même les neutrophiles, en réponse à des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 alpha ou bêta ou le TNF alpha (de l'anglais "Tumor necrosis factor") ou d'autres agents
30 pro-inflammatoires comme le LPS (de l'anglais "Lipopolysaccharid") (Van Damme J., *Interleukin-8 and related chemotactic cytokines* ; 1994 ; *The Cytokines Handbook*,

2^{ème} Ed. A.W. Thomson éditeur, Academic Press, London, pp : 185-208). De plus, certaines données de la littérature ont mis en évidence des taux systémiques d'IL-8 élevés dans certaines pathologies inflammatoires impliquant les neutrophiles, suggérant que l'IL-8 et d'autres chimiokines de la même famille, peuvent être des médiateurs fondamentaux de l'activation des neutrophiles (Van Damme, *Interleukin-8 and related chemotactic cytokines* ; 1994 ; *The Cytokines Handbook*, 3^{ème} Ed. A.W. Thomson éditeur, Academic Press, London, pp : 271-311).

Le Gro-alpha, le Gro-béta, le Gro-gamma et le NAP-2 appartiennent à la famille des chimiokines et, comme l'IL-8, ces protéines ont également été dénommées par différents termes. Ainsi, les Gro-alpha, bêta et gamma ont été appelés respectivement MGSA (de l'anglais "Melanoma Growth Stimulatory Activity") a, b et g (Richmond and Thomas, *J. Cell Physiol.*, 1986, **129**, 375-384 ; Cheng *et al.*, *J. Immunol.*, 1992, **148**, 451-456). Toutes ces chimiokines appartiennent au groupe des alpha-chimiokines qui possèdent un motif ELR (Aspartate-Leucine-Arginate) en amont du motif CXC caractéristique de ce sous groupe. Ces chimiokines se lient toutes au récepteur de type 2 ou CXCR2.

Deux récepteurs de l'IL-8 appartenant à la famille des récepteurs à sept domaines trans-membranaires couplés aux protéines G ont été caractérisés et clonés : le récepteur de l'IL-8 de type A (IL-8RA) ou CXCR1 qui lie avec une forte affinité l'IL-8 et le GCP-2 (de l'anglais «granulocyte chemoattractant protein 2»), et le récepteur de l'IL-8 de type B (IL-8RB) ou CXCR2 qui a comme ligands spécifiques l'IL-8, le GCP-2, le Gro-alpha, le Gro-béta, le Gro-gamma et le NAP-2 (Ponath, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 1998, **7**, 1-18). Ces deux récepteurs possèdent une homologie de séquence en acides aminés de 77%. De nombreuses publications ont mis en évidence des taux anormalement élevés d'IL-8 dans la polyarthrite rhumatoïde, le choc septique, l'asthme, la mucoviscidose, l'infarctus du myocarde, et le psoriasis (Baggiolini *et al.*, *FEBS Lett.*, 1992, **307**, 97-101 ; Mille and Krangel, *Crit. Rev. Immunol.*, 1992, **12**, 17-46 ; Oppenheim *et al.*, *Annu. Rev. Immunol.*, 1991, **9**, 617-648 ; Seitz *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1991, **87**, 463-469 ; Miller *et al.*, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1992, **146**, 427-432 ; Donnelly *et al.*, *Lancet*, 1993, **341**, 643-647). L'IL-8 semble être impliquée dans les phénomènes d'ischémie-reperfusion du poumon

(Sekido *et al*, *Nature*, 1993, **365**, 654-657). Un anticorps dirigé contre l'IL-8 ayant la capacité de bloquer la migration *in vitro* des neutrophiles de lapin induite par l'IL-8, prévient les dommages tissulaires résultant d'un processus d'ischémie/reperfusion pulmonaire chez le lapin. L'IL-8 semble jouer un rôle majeur dans les altérations dues à une hypoxie/reperfusion du myocarde (Kukielka *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1995, **95**, 89-103).

Une autre étude a mis en évidence des effets bénéfiques d'un anticorps neutralisant de l'IL-8 dans un modèle de pleurésie induite par des endotoxines chez le lapin (Broadus *et al*, *J. Immunol.*, 1994, **152**, 2960-2967). L'implication de l'IL-8 dans les inflammations du poumon ainsi que son rôle délétère ont été mis en évidence à l'aide d'anticorps neutralisants de l'IL-8 dans un modèle d'atteinte pulmonaire induite par une instillation d'acide dans les poumons du lapin (Folkesson *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1995, **96**, 107-116) et dans un modèle de syndrome de détresse respiratoire aiguë induit par des endotoxines (Yokoi *et al.*, *Lab. Invest.*, 1997, **76**, 375-384). D'autres rapports ont montré des effets bénéfiques similaires avec des anticorps neutralisants de l'IL-8 dans des modèles animaux de dermatose, d'arthrite et de glomérulonéphrite (Akahoshi *et al.*, *Lymphokine and Cytokine Res.*, 1994, **13**, 113-116 ; Nishimura *et al.*, *J. Leukoc. Biol.*, 1997, **62**, 444-449 ; Wada *et al.*, *J. Exp. Med.*, 1994, **180**, 1135-1140). De plus, des souris déficientes en récepteurs de l'interleukine-8 ont été générées par élimination du gène codant pour le récepteur murin de l'IL-8 homologue au récepteur humain de type 2 (CXCR2) (Cacalano *et al.*, *Science*, 1994, **265**, 682-684). Bien que ces souris soient saines, les caractéristiques de leurs neutrophiles sont modifiées. En effet, leur capacité de migration dans le péritoine est diminuée en réponse à une injection intra-péritonéale de thioglycolate.

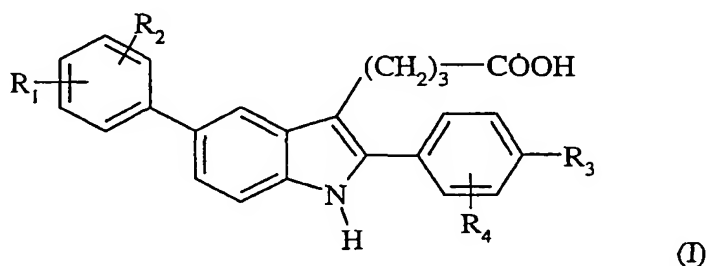
Tous ces résultats démontrent que les chimiokines de la famille de l'IL-8 sont d'importants médiateurs de la migration et de l'activation des neutrophiles et d'autres types cellulaires telles que les cellules endothéliales dans certaines conditions inflammatoires. De plus, les chimiokines de la famille de l'IL-8 ont été décrites comme jouant un rôle important dans la croissance tumorale, la formation de métastases et l'angiogénèse tumorale dans de nombreux types de cancers (Hebert and

Baker, *Cancer Invest.*, 1993, **11**, 743-750 ; Richards *et al.*, *Am. J. Surg.*, 1997, **174**, 507-512).

Certains composés capables de se lier aux récepteurs de l'IL-8 sont décrits dans l'art antérieur : WO 96/18393, par exemple, divulgue des dérivés de l'acide 1-benzyl-2-indolecarboxylique, capables de se lier à certains récepteurs de l'IL-8 avec un effet inhibiteur. Plus récemment, selon WO 99/06354, des composés dérivés de l'urée ou de la thiourée ont également été présentés comme antagonistes des récepteurs à l'IL-8.

L'invention propose de nouveaux composés non peptidiques, dérivés de 5-phényl-1*H*-indole qui ont la propriété de se lier au récepteur CXCR2 de l'IL-8 et des autres chimiokines de la même famille comme le NAP-2, le Gro-alpha ou l'ENA-78, en se comportant comme antagonistes.

La présente invention a donc pour objet les nouveaux dérivés de 5-phényl-1*H*-indole de formule (I) :



dans laquelle :

- R₁ représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupe (C₁-C₄)alkyle,
- un groupe (C₁-C₄)alcoxy,
- un atome de chlore, brome ou fluor,
- un groupe trifluorométhyle,
- un groupe trifluorométhoxy,
- un groupe cyano,
- un groupe nitro,
- un groupe amino,

- un groupe (C₁-C₄)alcényle,
- un groupe (C₁-C₄)alkylthio,
- un groupe (C₁-C₄)alcanoyle,
- un groupe hydroxy(C₁-C₄)alkyle,
- 5 - un groupe -NH-SO₂-R₅ où R₅ est un groupe (C₁-C₄)alkyle,
- un groupe trifluorométhanesulfonyle, ou
- un groupe -NH-C(O)-R₆ où R₆ est un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou un groupe amino ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy ou -NH-C≡N ;
- 10 - ou bien R₁ et R₂ sont liés à deux atomes de carbone consécutifs du groupe phényle qu'ils substituent et forment avec ces deux atomes de carbone un groupe triazole ;
- R₃ et R₄ représentent, chacun indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, de chlore, fluor ou brome ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ou
- 15 (C₁-C₄)alcoxy ;
- ainsi que leurs sels, solvats et hydrates pharmaceutiquement acceptables.
- Par alkyle, on entend un radical monovalent, hydrocarboné, saturé, linéaire ou ramifié. Par (C₁-C₄)alkyle, on entend un radical alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone.
- 20 Par alcényle, on entend un radical monovalent, hydrocarboné, linéaire ou ramifié, insaturé comprenant une double liaison.
- Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne les composés de formule (I) dans laquelle :
- R₁ représente :
- 25 - un atome d'hydrogène,
- un groupe (C₁-C₂)alkyle,
- un groupe méthoxy,
- un atome de chlore, brome ou fluor,
- un groupe trifluorométhyle,
- 30 - un groupe trifluorométhoxy,
- un groupe cyano,

- un groupe nitro,
- un groupe amino,
- un groupe $-\text{CH}=\text{CH}_2$,
- un groupe méthylthio,
- 5 - un groupe méthanoyle,
- un groupe hydroxyméthyle,
- un groupe méthanesulfonamido,
- un groupe trifluorométhanesulfonyl, ou
- un groupe formylamino, acétylamino ou (aminocarbonyl)amino ;

- 10 - R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy ou $-\text{NH}-\text{C}\equiv\text{N}$;
- ou bien R_1 et R_2 sont liés à deux atomes de carbone consécutifs du groupe phényle qu'ils substituent et forment avec ces deux atomes de carbone un groupe triazole ;

- R_3 et R_4 représentent, chacun indépendamment l'un de l'autre, un atome
15 d'hydrogène, de chlore ou fluor ou un groupe méthyle ;

ainsi que leurs sels, solvats et hydrates pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet les composés de formule (I) dans laquelle R_1 et R_2 substituent respectivement les positions 4 et 3, ou de préférence 3 et 4 du phényle auquel ils sont liés, ainsi que leurs sels, solvats et hydrates
20 pharmaceutiquement acceptables.

Selon un aspect ultérieur, l'invention a pour objet les composés de formule (I) dans laquelle R_2 représente un groupe hydroxy ou $-\text{NH}-\text{C}\equiv\text{N}$, ainsi que leurs sels, solvats et hydrates pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule (I) dans laquelle R_4 substitue la position 3 du phényle
25 auquel il est lié, ainsi que leurs sels, solvats et hydrates pharmaceutiquement acceptables, constituent un aspect ultérieur de l'invention.

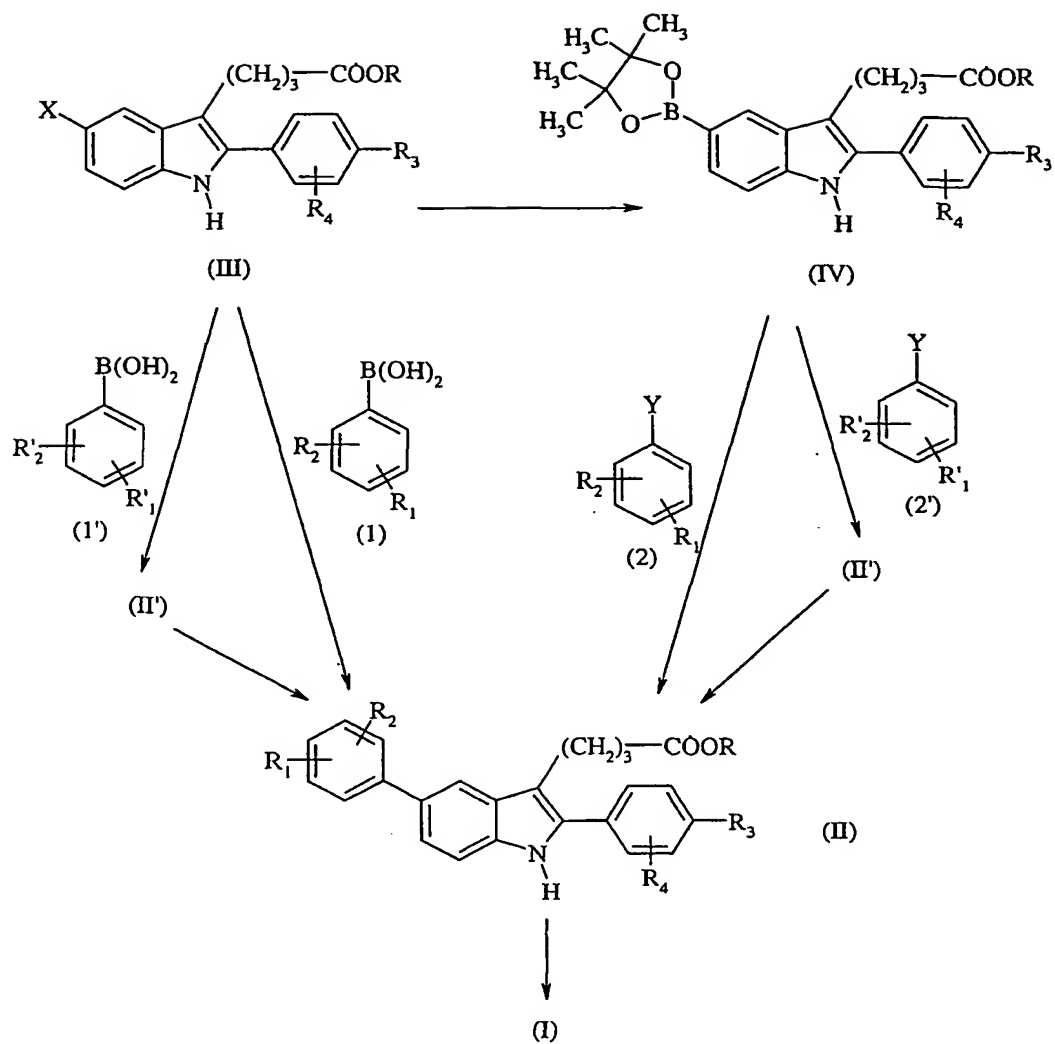
Les composés de formule (I) dans laquelle R_3 représente un atome de chlore ou de fluor, de préférence de fluor, ainsi que leurs sels, solvats et hydrates pharmaceutiquement acceptables, constituent un aspect ultérieur de l'invention.

30 Les composés de formule (I) peuvent être salifiés avec une base minérale ou organique pharmaceutiquement acceptable, selon des techniques bien connues de

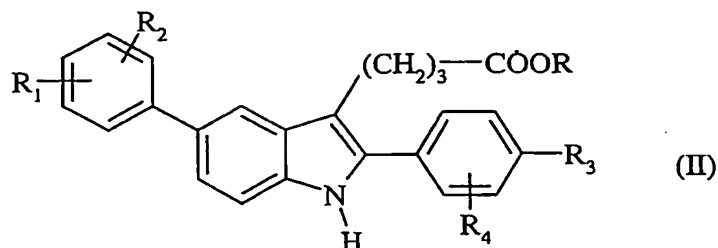
l'homme de l'art. Par base minérale, on comprend les hydroxydes de métaux alcalins tels la soude, la potasse, la lithine, ou alcalino-terreux tels que la chaux. Par base organique, on entend les amines primaires, secondaires ou tertiaires, les aminoalcools, certains hétérocycles azotés non toxiques, ainsi que les acides aminés
5 basiques. Parmi les sels, on préfère les sels de sodium ou de potassium, et les sels de lysine, d'arginine ou de 2-amino-2-méthyl-1,3-propanediol.

Les composés de formule (I) selon l'invention sont, par exemple, préparés selon le SCHEMA 1 ci-après, dans lequel R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis pour (I), R représente un groupe (C_1-C_4) alkyle, et X et Y représentent indépendamment un
10 atome de brome ou d'iode.

SCHEMA 1



Les composés de formule (I) peuvent être préparés par hydrolyse des esters correspondants de formule :



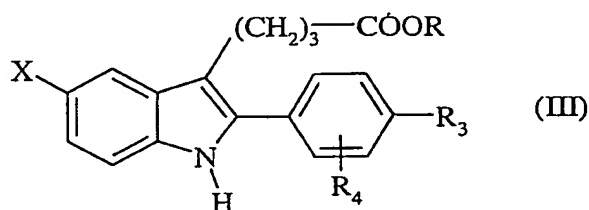
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis pour (I) et R représente un
5 groupe (C_1 - C_4)alkyle, en particulier, un groupe éthyle ou de préférence méthyle.

Les composés (II) sont des intermédiaires nouveaux et font partie intégrante de l'invention.

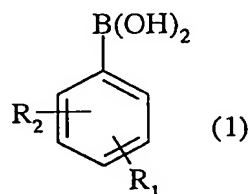
L'hydrolyse des composés (II) en acide est effectuée selon des techniques bien
connues de l'homme de l'art, par exemple par action d'une solution hydroalcoolique
10 d'hydroxyde de sodium.

Les composés de formule (II) peuvent être préparés par un couplage de Suzuki :

a) soit entre le composé de formule (III) :

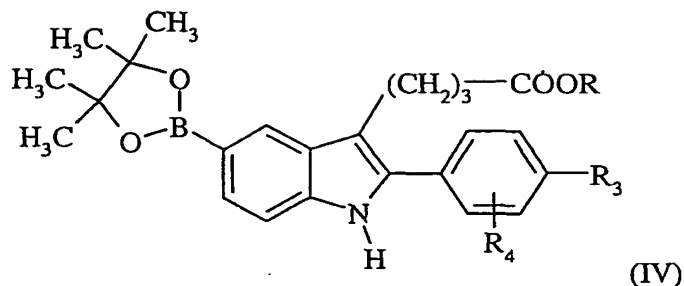


dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis pour (I), R représente un groupe
15 (C_1 - C_4)alkyle et X représente un atome de brome ou d'iode,
et l'acide boronique de formule (1) :



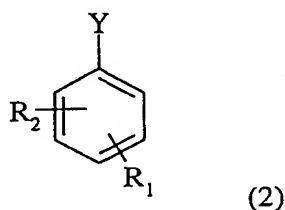
dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis pour (I) ;

b) soit entre le composé de formule (IV) :



dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis pour (I), R représente un groupe (C_1-C_4) alkyle,

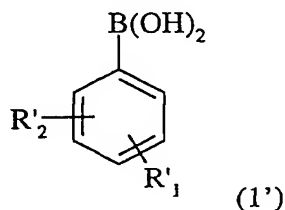
et le composé de formule (2) :



dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis pour (I) et Y représente un atome de brome ou d'iode.

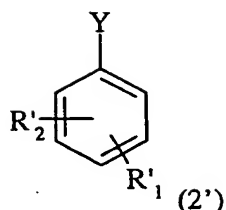
Ce couplage est effectué en présence d'un catalyseur au palladium tel que le tétrakis(triphénylphosphine)palladium, de préférence, en présence de chlorure de lithium et de carbonate de sodium.

Le couplage décrit en a) peut également être effectué entre le composé (III) et un acide boronique de formule (1') :



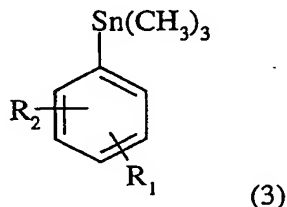
dans laquelle R'_1 et R'_2 représentent respectivement R_1 ou R_2 , ou un groupe précurseur ou protecteur des groupes R_1 ou R_2 assurant une synthèse univoque des composés de formule (I).

De même, le couplage décrit en b) peut également être effectué entre le composé (IV) et un dérivé halogéné de formule (2') :



dans laquelle R'_1 et R'_2 sont tels que définis pour (1') et Y représente un atome de brome ou d'iode.

Selon une autre alternative, les composés de formule (II) peuvent être préparés en faisant réagir sur le composé de formule (III), un dérivé de l'étain de formule (3) :



dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis pour (I),

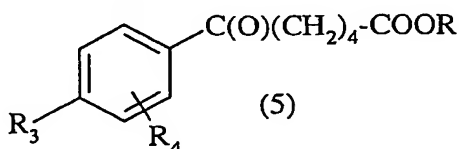
en présence d'un catalyseur au palladium, tel que le tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium, et de triphénylarsine.

Un composé de formule (II) peut également être obtenu à partir d'un autre composé de formule (II) en une ou plusieurs étapes, en transformant le substituant R_1 ou /et R_2 par des méthodes classiques bien connues de l'homme de l'art.

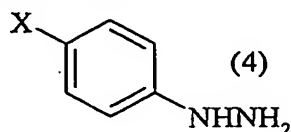
Les acides boroniques (1) et (1') ainsi que les dérivés halogénés (2) et (2') sont des composés commerciaux, ou bien préparés selon des techniques bien connues de l'homme de l'art.

Les composés de formule (IV) sont préparés, par exemple, à partir des composés de formule (III), par action de pinacolborane, en présence d'un catalyseur au palladium tel que le 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène dichloropalladium (II) et d'une base comme la triéthylamine.

Les composés de formule (III) sont, par exemple, obtenus par une réaction de Fischer entre le composé de formule (5) :



dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis pour (I), et R représente un groupe (C_1-C_4) alkyle, et une phénylhydrazine de formule (4) :

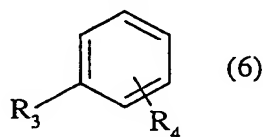


dans laquelle X représente un atome de brome ou d'iode.

5 Cette réaction de Fischer s'effectue par exemple en présence de dichlorure de zinc dans l'acide acétique, à une température comprise entre 20 et 80° C.

Les composés de formule (4) sont commerciaux ou obtenus selon des techniques bien connues de l'homme de l'art.

10 Les composés (5) peuvent être obtenus, par exemple, par une réaction de type Friedel et Craft entre le benzène de formule (6) :



dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis pour (I),

et le chlorure d'acide $Cl-C(O)(CH_2)_4-COOR$ où R représente un groupe (C_1-C_4) alkyle, en présence d'un acide de Lewis tel que le trichlorure d'aluminium.

15 Les composés de formule (I) selon l'invention ont fait l'objet d'études biologiques. Leur effet inhibiteur sur les chimiokines IL-8 et Gro-alpha a été déterminé par les tests *in vitro* suivants :

A) Test de liaison aux récepteurs de l'IL-8

20 L'IL-8 humaine marquée à l'iode 125 ($[^{125}I]$ -IL-8) (NEN, Les Ulis) possède une activité spécifique voisine de 2,200 Ci/mmol. Le récepteur CXCR2 humain recombinant a été exprimé dans des cellules HEK 293 (ATCC, CRL-1573), K-562 (ATCC, CCL-243) ou THP-1 (ATCC, TIB-202). Les cellules HEK 293 sont maintenues en culture dans du milieu DMEM (de l'anglais « Dulbecco modified eagle's medium ») (GIBCO) contenant 4,5 g/l de glucose, 10 % de sérum de veau foetal, 1% de Glutamax, 1% d'acides aminés non essentiels, 1 mM de sodium pyruvate, 100 UI/ml de pénicilline et 100 µg/ml de streptomycine. Les cellules K-562

25

et THP-1 sont maintenues en culture dans du milieu RPMI1640 (GIBCO) contenant 10 % de sérum de veau foetal, 1% d'acides aminés non essentiels, 1 mM de sodium pyruvate, 100 UI/ml de pénicilline et 100 µg/ml de streptomycine. Les cellules sont utilisées lorsque les cultures ont atteint 80 % de confluence.

5 Les membranes sont préparées selon le protocole précédemment décrit (Bastian *et al*, *Br. J. Pharmacol.* 1997, **122**, 393-399) excepté le tampon d'homogénéisation qui a été remplacé par une solution saline tamponnée à pH 8,0 contenant 20 mM de Tris (tris(hydroxyméthyl)aminométhane), 1,2 mM de MgSO₄ (sulfate de magnésium), 0,1 mM d'EDTA (acide éthylenediaminetétraacétique) et 25 mM de
10 NaCl (chlorure de sodium). Les expériences de compétition sont réalisées dans des plaques 96 puits de 1 ml, à température ambiante, sous un volume final de 0,25 ml. Les membranes diluées dans une solution de 20 mM de Bis-Trispropane et de 0,4 mM de Tris-HCl tamponnée à pH 8,0 contenant 1,2 mM de MgSO₄, 0,1 mM d'EDTA, 25 mM de NaCl et 0,03 % de CHAPS (3-[(cholamidopropyl)-
15 diméthylammonio]-1-propanesulfonate) sont incubées avec des concentrations décroissantes du composé à tester (de 100 µM à 0,01 nM) et 150 pM de [¹²⁵I]-IL-8. La liaison non-spécifique est déterminée en présence de 300 nM d'IL-8 non marquée. Après 60 minutes d'incubation à température ambiante, la réaction est stoppée par filtration rapide sous vide sur filtre Whatman GF/C préalablement incubé pendant 1
20 heure à + 4 °C dans une solution de polyéthylèneimine 1 % (poids/volume) et de SAB (de l'anglais « serum albumine bovine) 0,5 % (poids/volume). Les filtres sont lavés avec une solution contenant 25 mM de NaCl, 1 mM de MgSO₄, 0,5 mM d'EDTA et 10 mM de Tris-HCl tamponnée à pH 7,4. La radioactivité retenue sur les filtres est mesurée dans un compteur gamma.

25 Les affinités des composés décrits dans la présente invention ont été aussi déterminées par un test de liaison sur cellules entières. Les cellules THP-1 ou K-562 transfectées sont mises en suspension dans le tampon de test de liaison PBS (de l'anglais « phosphate buffered saline ») sans calcium ni magnésium contenant 0,5 % de SAB (poids/volume), pH 7,4 à raison de 2,5 x 10⁶ cellules/ml. Les expériences de
30 compétition sont réalisées dans des plaques 96 puits de 1 ml dans un volume final de 0,25 ml. 0,5 x 10⁶ cellules sont incubées avec des concentrations décroissantes du

composé à tester (100 μ M à 0,01 nM) et 150 pM de [125 I]-IL-8. La liaison non-spécifique est déterminée en présence de 300 nM de chimiokine non radiomarkuée. Après 90 minutes d'incubation à + 4 °C, la réaction est stoppée par filtration rapide sous vide sur filtre Whatman GF/C préalablement incubé pendant 1 heure dans une
 5 solution de polyéthylèneimine 3 % (poids/volume). Les filtres sont lavés avec une solution de PBS à pH 7,4 contenant 0,5 M de NaCl. La radioactivité contenue dans les filtres est mesurée dans un compteur gamma.

Les composés de formule (I) décrits dans la présente invention testés à la concentration de 10 μ M inhibent de 95 % au moins la liaison de la [125 I]-IL-8 sur le
 10 récepteur CXCR2.

B) Mesure des flux calciques

Les effets des composés de la présente invention ont été évalués sur les flux calciques induits par l'IL-8 ou le Gro-alpha.

Des cellules THP-1 exprimant les récepteurs CXCR2 recombinants, des
 15 cellules U937 différenciées avec du DMSO (diméthylsulfoxyde) à 1 % (volume/volume) ou des cellules Eo13 sont incubées en présence d'un indicateur fluorescent, le Fura-2 AM, à la concentration de 5 μ M pendant 1 heure à 37°C. Après cette période de charge, les cellules sont lavées et mises en suspension à la concentration de 1×10^6 cellules/ml dans une solution saline contenant : 136 mM de
 20 NaCl, 4,7 mM de KCl, 1,2 mM de $MgSO_4$, 1,6 mM de $CaCl_2$, 1,2 mM de KH_2PO_4 , 11 mM de glucose, 5 mM de HEPES (N-[2-hydroxyéthyl]pipérazine-N'-[2-éthanesulfonique acide]), pH 7,4. La suspension cellulaire (2 ml) est placée dans une cuve en quartz et l'intensité de fluorescence à 510 nm est mesurée sur un spectrofluorimètre de type LS50B (Perkin-Elmer) après des excitations
 25 alternativement à 340 nm et 380 nm. Le rapport des intensités de fluorescence après excitation à 340 nm et 380 nm est déterminé et la concentration calcique intracellulaire $[Ca^{2+}]_i$ est calculée suivant la formule :

$$[Ca^{2+}]_i = K_d \frac{(R - R_{min})}{(R_{max} - R)} \left(\frac{Sf2}{Sb2} \right)$$

30 dans laquelle :

K_d représente la constante d'affinité du complexe Fura-2 et calcium, R_{max} est l'intensité de fluorescence maximale déterminée après addition de 1 μM du ionophore Bromo-A23187, R_{min} est le rapport minimal déterminé après addition de 10 mM d'EGTA (acide éthylènebis(oxyéthylènenitrilo)tétraacétique) consécutif à l'addition d'ionophore et Sf2/Sb2 est le rapport des valeurs de fluorescence sous excitation à 380 nm déterminées aux R_{min} et R_{max} , respectivement.

Après une période de stabilisation de 1 minute, pendant laquelle la concentration calcique intracellulaire basale est déterminée, le composé à tester ou le véhicule contrôle est ajouté aux cellules. Après une période d'incubation de 2 minutes pendant laquelle la concentration de calcium est mesurée, les cellules sont stimulées avec les différents agonistes (IL-8 ou Gro-alpha). La concentration calcique est mesurée pendant 2 minutes.

Les composés de formule (I) décrits dans la présente invention inhibent la libération de calcium induite par l'IL-8 ou le Gro-alpha.

L'activité des composés selon l'invention, mise en évidence au cours des tests biologiques, est significative d'une action antagoniste de l'IL-8 et permet d'envisager leur utilisation en thérapeutique.

Ainsi, l'invention a également pour objet les composés (I), ainsi que leurs sels, solvats et hydrates pharmaceutiquement acceptables, pour leur utilisation en tant que médicament.

Aussi, selon un autre de ses aspects, l'invention concerne l'utilisation des composés de formule (I), ou d'un de leurs sels, solvats ou hydrates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation d'un médicament destiné au traitement préventif ou curatif chez les mammifères, notamment chez l'homme, de maladies dépendantes d'une activation du récepteur CXCR2 de l'IL-8 et des chimiokines de la même famille, et qui sont généralement caractérisées par une invasion massive de neutrophiles.

Parmi les maladies qui peuvent être traitées, en administrant une quantité thérapeutiquement suffisante, d'au moins l'un des composés de formule (I), on peut citer les dermatites atopiques, l'ostéo-arthrite, l'arthrite rhumatoïde, l'asthme, l'obstruction chronique des poumons, le syndrome de détresse respiratoire aiguë,

l'inflammation du côlon, la maladie de Crohn, la colite ulcérate, l'attaque d'apoplexie, l'infarctus du myocarde, le choc septique, la sclérose multiple, le choc endotoxique, le psoriasis, la septicémie à bactéries gram-négative, le syndrome de choc toxique, les phénomènes d'ischémie et de reperfusion cardiaques, pulmonaires ou rénaux, les glomérulo-néphrites, la thrombose, la réaction du greffon contre l'hôte, la maladie d'Alzheimer, les rejets d'allogreffes, le paludisme, la resténose, l'angiogénèse, l'athérosclérose, l'ostéoporose, les gingivites, la libération non physiologique de cellules souches de la moelle osseuse, les maladies causées par des virus respiratoires, les virus de l'herpès et les virus hépatiques, la méningite, l'herpès encéphalique, les vascularites du SNC, les traumatismes cérébraux, les tumeurs SNC, les hémorragies subarachnoïdes, les traumatismes post-chirurgicaux, la mucoviscidose, le travail prénatal, la toux, le prurit, la pneumonie interstitielle, l'hypersensibilité, l'arthrite induite par les cristaux, l'arthrite de la maladie de Lyme, la fibrodysplasie ossifiante progressive, les pancréatites aiguës ou chroniques, les hépatites alcooliques aiguës, les entérocolites nécrosantes, les sinusites chroniques, les uvéites, les polymyosites, les vascularites, l'acné, les ulcères gastriques et duodénaux, la maladie coeliaque, les oesophagites, les glossites, les obstructions pulmonaires, les hyperréactivités pulmonaires, les bronchiolites aboutissant aux pneumonies, les bronchectasies, les bronchiolites, les bronchiolites proliférantes, les bronchites chroniques, les dyspnées, l'emphysème, l'hypercapnie, l'hypoxémie, l'hypoxie, la réduction chirurgicale du volume pulmonaire, la fibrose pulmonaire, l'hypertension pulmonaire, l'hypertrophie du ventricule droit, la sarcoïdose, les atteintes des petites bronchioles, les erreurs de ventilation-perfusion, les sifflements respiratoires, les lupus, les maladies associées à une angiogénèse pathologique, comme le cancer, la prolifération des cellules tumorales et la formation de métastase dans le cas, par exemple, du mélanome et l'ischémie cérébrale.

L'invention concerne donc l'utilisation d'un composé de formule (I), ou d'un de ses sels, solvats ou hydrates pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les dermatites atopiques, l'ostéo-arthrite, l'arthrite rhumatoïde, l'asthme, l'obstruction chronique des poumons, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, l'inflammation du côlon, la maladie de Crohn, la colite ulcérate,

l'attaque d'apoplexie, l'infarctus du myocarde, le choc septique, la sclérose multiple, le choc endotoxique, le psoriasis, la septicémie à bactéries gram-négative, le syndrome de choc toxique, les phénomènes d'ischémie et de reperfusion cardiaques, pulmonaires ou rénaux, les glomérulo-néphrites, la thrombose, la réaction du greffon
5 contre l'hôte, la maladie d'Alzheimer, les rejets d'allogreffes, le paludisme, la resténose, l'angiogénèse, l'athérosclérose, l'ostéoporose, les gingivites, la libération non physiologique de cellules souches de la moelle osseuse, les maladies causées par des virus respiratoires, les virus de l'herpès et les virus hépatiques.

Les composés de formule (I) doivent être administrés en quantité suffisante
10 pour antagoniser l'IL-8 en se fixant de façon compétitive sur ses récepteurs. La dose de principe actif dépend du mode d'administration et du type de pathologie et est généralement comprise entre 0,01 et 10 mg/kg. Les composés de formule (I) peuvent également être associés à un autre principe actif.

Dans le cadre de leur utilisation thérapeutique, les composés de formule (I)
15 seront généralement administrés sous des formes variées, en association avec les excipients couramment utilisés. Aussi, la présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I) ou un de ses sels, solvats ou hydrates pharmaceutiquement acceptables.

La formulation utilisée pourra être une forme orale, telle que par exemple des
20 gélules, des comprimés contenant le principe actif solide sous une forme pulvérisée ou micronisée, un sirop ou une solution contenant le principe actif en solution, en suspension, en émulsion ou en microémulsion.

La formulation peut également se présenter sous une forme administrable pour un usage topique, par exemple une crème ou une lotion ou un dispositif
25 transdermique tel qu'un patch adhésif. On peut également formuler le principe actif pour un mode d'administration par injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

Les PREPARATIONS et EXEMPLES suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter. Les abréviations suivantes sont utilisées : s = singulet, m =
30 multiplet, d = doublet, t = triplet, quat = quadruplet, q = quintuplet.

PREPARATION 1

Ester méthylique de l'acide 4-fluoro- ϵ -oxobenzènehexanoïque, composé 5.1

On prépare une suspension de 2,59 g de chlorure d'aluminium dans 4 ml de dichlorométhane. On refroidit à - 5 °C et on ajoute progressivement un mélange de
5 0,97 ml de fluorobenzène et 1,31 ml de l'ester méthylique de l'acide 6-chloro-6-oxo-hexanoïque dans 3 ml de dichlorométhane en maintenant la température entre -4 et -7 °C. On laisse ensuite remonter la température jusqu'à 20 °C et, après 15 heures, on hydrolyse sur de l'eau glacée acidifiée. Le mélange est extrait par du dichlorométhane et la phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de
10 magnésium et concentrée sous pression réduite. On récupère ainsi 2 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle, 96/4, v/v. On obtient ainsi 1,26 g du produit attendu sous forme d'une poudre blanche. (Rendement 63 %)

F = 58-59 °C

15 Selon le même mode opératoire, les composés suivants sont préparés :

- Ester méthylique de l'acide 3,4-difluoro- ϵ -oxobenzènehexanoïque, composé 5.2 ; F = 41-43°C,

- Ester méthylique de l'acide 4-chloro- ϵ -oxobenzènehexanoïque, composé 5.3 ; F = 67-69°C,

20 - Ester méthylique de l'acide 3,4-dichloro- ϵ -oxobenzènehexanoïque, composé 5.4.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 8,01(d, 1H) ; 7,77 (dd, 1H) ; 7,54 (d, 1H) ; 3,65 (s, 3H) ; 2,96 (t, 2H) ; 2,38 (t, 2H) ; 1,72 (m, 4H).

- Ester méthylique de l'acide 4-chloro-3-méthyl- ϵ -oxobenzènehexanoïque,
25 composé 5.5.

- Ester méthylique de l'acide 4-fluoro-3-méthyl- ϵ -oxobenzènehexanoïque, composé 5.6.

PREPARATION 2

Ester méthylique de l'acide 5-iodo-2-(4-fluorophényl)-1*H*-indole-3-butanoïque, composé III.1

Un mélange de 9,79 g du composé 5.1, 14,43 g de 4-iodophénylhydrazine, 5 8,41 g de chlorure de zinc dans 82 ml d'acide acétique est chauffé à 70° C pendant 60 heures. Après refroidissement, 80 ml d'eau et 100 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés. Après extraction à l'acétate d'éthyle, les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le 10 résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange éther de pétrole /acétate d'éthyle, 9/1, v /v.

F = 112-114° C.

Selon le même mode opératoire, les composés suivants sont préparés :

- Ester méthylique de l'acide 5-bromo-2-(4-fluorophényl)-1*H*-indole-3- 15 butanoïque, composé III.2 ; F = 96-98° C

- Ester méthylique de l'acide 2-(3,4-difluorophényl)-5-iodo-1*H*-indole-3-butanoïque, composé III.3 ; F = 118-120° C

- Ester méthylique de l'acide 2-(4-chlorophényl)-5-iodo-1*H*-indole-3-butanoïque, composé III.4,

20 RMN¹H : (300 MHz, CDCl₃) : 8,03 (s, 1H, NH) ; 7,94 (s, 1H) ; 7,46 (m, 5H) ; 7,15 (d, 1H) ; 3,62 (s, 3H) ; 2,83 (t, 2H) ; 2,34 (t, 2H) ; 1,95 (q, 2H).

- Ester méthylique de l'acide (3,4-dichlorophényl)-5-iodo-1*H*-indole-3-butanoïque, composé III.5,

25 RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) □ 8,02 (s, 1H) ; 7,95 (s, 1H) ; 7,62 (d, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,47 (dd, 1H) ; 7,39 (dd, 1H) ; 7,17 (d, 1H) ; 3,64 (s, 3H) ; 2,86 (t, 2H) ; 2,35 (t, 2H) ; 1,98 (q, 2H).

- Ester méthylique de l'acide (3,4-difluorophényl)-5-iodo-1*H*-indole-3-butanoïque, composé III.6

F = 143-145° C,

30 - Ester méthylique de l'acide (4-chloro-3-méthylphényl)-5-iodo-1*H*-indole-3-butanoïque, composé III.7,

F = 127-128° C,

- Ester méthylique de l'acide (4-fluoro-3-méthylphényl)-5-iodo-1*H*-indole-3-butanoïque, composé III.8,

F = 119-120° C.

5

PREPARATION 3

Ester méthylique de l'acide 5-(4-benzyloxyphényl)-2-(4-fluorophényl)-1*H*-indole-3-butanoïque, composé II'.1

0,8 g de composé III.1, 625 mg d'acide 4-benzyloxyphénylboronique, 233 mg
10 de chlorure de lithium, 106 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, 4,6 ml de carbonate de sodium dans 45 ml de méthanol et 45 ml de toluène sont agités à reflux pendant 3 heures 30 minutes. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange éther de pétrole/ acétate d'éthyle, 85/15, v/v (Rendement
15 57 %) ;

F = 113-115°C.

Selon un mode opératoire analogue, le composé suivant est préparé :

- Ester méthylique de l'acide 2-(4-fluorophényl)-5-(3,4-diaminophényl)-1*H*-indole-3-butanoïque, composé II'.2

20 RMN¹H (300 MHz, DMSO) : 11,10 (s, 1H, NH) ; 7,65 (dd, 2H) ; 7,61 (s, 1H) ; 7,38 (m, 3H) ; 7,25 (d, 1H) ; 6,87 (s, 1H) ; 6,73 (d, 1H) ; 6,58 (d, 1H) ; 4,50 (s, 4H) ; 3,52 (s, 3H) ; 2,85 (t, 2H) ; 2,38 (t, 2H) ; 1,90 (q, 2H).

Les composés (II) présentés dans le TABLEAU 1 ci-après sont également préparés selon un mode opératoire analogue à celui de la PREPARATION 3.

25

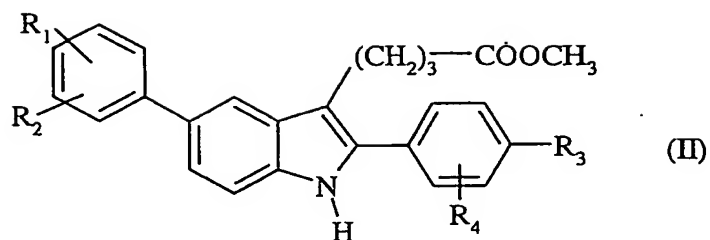


TABLEAU 1

| Composés | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | F ; ° C |
|----------|-----------------------------------|----------------|----------------|----------------|---------|
| II.1 | 3-CF ₃ | H | F | H | 140-142 |
| II.2 | 3-F | H | F | H | (a) |
| II.3 | 4-CH ₂ CH ₃ | H | F | H | 109-111 |
| II.4 | 4-OCF ₃ | H | F | H | 145-147 |
| II.5 | 4-Cl | H | F | H | 102-104 |
| II.6 | 4-OCH ₃ | H | F | H | 115-117 |
| II.7 | 4-CH ₃ | H | F | H | 116-121 |
| II.8 | 4-SCH ₃ | H | F | H | (b) |
| II.9 | 4-F | H | F | H | (c) |
| II.10 | 4-CH ₂ OH | H | F | H | (d) |
| II.11 | 3-Cl | H | F | H | 120-121 |
| II.12 | 4-CH=CH ₂ | H | F | H | (e) |
| II.13 | 4-Br | H | F | H | 136-144 |
| II.14 | 3-NHC(O)CH ₃ | H | F | H | 172-174 |
| II.15 | 4-C≡N | H | F | H | 163-165 |
| II.16 | 2-F | H | F | H | (f) |
| II.17 | 4-CHO | H | F | H | (g) |
| II.18 | 4-CH ₂ OH | H | F | 3-F | (h) |
| II.19 | 3-NO ₂ | H | F | H | 145-147 |

(a) RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : 8,02 (s, 1H, NH) ; 7,81 (s, 1H) ; 7,53 (m, 2H) ; 7,45 (m, 4H) ; 7,26 (m, 1H) ; 7,18 (m, 2H) ; 7,01 (m, 1H) ; 3,61 (s, 3H) ; 2,95 (t, 2H) ; 2,37 (t, 2H) ; 2,04 (q, 2H).

(b) RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : 8,01 (s, 1H, NH) ; 7,79 (s, 1H) ; 7,61 (d, 2H) ;
5 7,53 (m, 2H) ; 7,43 (s, 2H) ; 7,36 (d, 2H) ; 7,18 (m, 2H) ; 3,62 (s, 3H) ; 2,92 (t, 2H) ;
2,55 (s, 3H) ; 2,46 (t, 2H) ; 2,05 (q, 2H).

(c) RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : 8,01 (s, 1H, NH) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,62 (m, 2H) ; 7,53 (m, 2H) ; 7,41 (s, 2H) ; 7,19 (m, 4H) ; 3,60 (s, 3H) ; 2,92 (t, 2H) ; 2,35 (t, 2H) ; 2,05 (q, 2H).

10 (d) RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : 8,02 (s, 1H, NH) ; 7,81 (s, 1H) ; 7,68 (d, 2H) ;
7,53 (m, 2H) ; 7,46 (m, 4H) ; 7,19 (m, 2H) ; 4,78 (s, 2H) ; 3,62 (s, 3H) ; 2,93 (t, 2H) ;
2,38 (t, 2H) ; 2,05 (q, 2H).

(e) RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : 8,05 (s, 1H, NH) ; 7,82 (s, 1H) ; 7,66 (d, 2H) ;
7,57-7,40 (m, 6H) ; 7,18 (m, 2H) ; 6,78 (dd, 1H) ; 5,80 (d, 1H) ; 5,28 (d, 1H) ; 3,62
15 (s, 3H) ; 2,90 (t, 2H) ; 2,38 (t, 2H) ; 2,05 (q, 2H).

(f) RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : 8,04 (s, 1H, NH) ; 7,78 (s, 1H) ; 7,53 (m, 3H) ; 7,42 (s, 2H) ; 7,20 (m, 5H) ; 3,60 (s, 3H) ; 2,92 (t, 2H) ; 2,35 (t, 2H) ; 2,04 (q, 2H).

(g) RMN¹H (300 MHz, DMSO) : 11,38 (s, 1H) ; 10,05 (s, 1H, NH) ; 7,98 (m, 5H) ; 7,68 (m, 2H) ; 7,55 (dd, 1H) ; 7,47 (d, 1H) ; 7,37 (t, 2H) ; 3,55 (s, 3H) ; 2,91 (t, 2H) ; 2,39 (t, 2H) ; 1,91 (q, 2H).

(h) RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : 8,02 (s, 1H, NH) ; 7,82 (s, 1H) ; 7,66 (m, 2H) ; 7,51-7,26 (m, 6H) ; 4,77 (s, 2H) ; 3,65 (s, 3H) ; 2,95 (t, 2H) ; 2,38 (t, 2H) ; 2,05 (q, 2H).

25

PREPARATION 4

Ester méthylique de l'acide 2-(4-fluorophényl)-5-(4-hydroxyphényl)-1H-indole-3-butanoïque, composé II.20

0,2 g de composé II'.1 solubilisés dans 8 ml de tétrahydrofurane sont agités
30 sous courant d'hydrogène, en présence de palladium sur charbon, pendant 48 heures.
Le mélange réactionnel est filtré sur célite et la célite est rincée au méthanol. Les

solvants du filtrat sont évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle, 8/2, v/v (Rendement 80 %) ; F = 141-143°C.

5 PREPARATION 5

Ester méthylique de l'acide 2-(4-fluorophényl)-5-(4-nitrophényl)-1H-indole-3-butanoïque, composé II.21

255 mg de *composé III.1* et 500 mg de triméthyl(4-nitrophényl)stannane sont solubilisés dans 11,6 ml de dioxane. 73 mg de triphénylarsine et 55 mg de
10 tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium sont additionnés puis le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 24 heures. Une fois le mélange réactionnel revenu à température ambiante, 12,6 ml d'eau sont ajoutés. De l'éther diéthylique est additionné. Après filtration et extraction à l'éther diéthylique, la phase organique est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium. Les solvants sont évaporés sous
15 pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec du toluène (Rendement 60 %) ; F = 190-191° C.

PREPARATION 6

Ester méthylique de l'acide 5-(3-aminophényl)-2-(4-fluorophényl)-1H-indole-3-butanoïque, composé II.22

Un mélange de 0,76 g de *composé II.19* et de 2,13 g de chlorure d'étain dihydrate dans 30 ml d'éthanol est chauffé à reflux pendant 3 heures 20 minutes. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur 65 g de glace et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 4N est ajoutée jusqu'à
25 l'obtention d'un pH = 7. Après extraction à l'acétate d'éthyle et évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange toluène/acétate d'éthyle, 85/15, v/v (Rendement 59 %)

RMN¹H (300 MHz, DMSO) : 11,20 (s, 1H, NH) ; 7,70 (s, 1H) ; 7,65 (dd, 2H) ;
30 7,35 (m, 4H) ; 7,06 (t, 1H) ; 6,88 (s, 1H) ; 6,79 (d, 1H) ; 6,50 (d, 1H) ; 5,10 (s, 2H, NH₂) ; 3,51 (s, 3H) ; 2,90 (t, 2H) ; 2,38 (t, 2H) ; 1,90 (q, 2H).

De la même manière, le composé suivant est préparé :

Ester méthylique de l'acide 5-(4-aminophényl)-2-(4-fluorophényl)-1*H*-indole-3-butanoïque, composé II.23 ; F = 65-68°C.

5

PREPARATION 7

Ester méthylique de l'acide 2-(4-fluorophényl)-5-

(3-méthanesulfonamidophényl)-1*H*-indole-3-butanoïque, composé II.24

A 100 mg de *composé II.22* dans 1 ml de pyridine, 48 µl de chlorure de mésyle sont additionnés. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 2 heures 15 minutes. Après retour à température ambiante, de la glace est additionnée et une solution aqueuse chaude d'acide chlorhydrique 3N est additionnée jusqu'à l'obtention d'un pH = 1. Après extraction à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium puis les solvants sont évaporés sous pression réduite (Rendement 97%).

15

RMN¹H (300 MHz, DMSO) : 11,30 (s, 1H, NH) , 9,80 (s, 1H, NH) ; 7,79 (s, 1H) ; 7,67 (dd, 2H) ; 7,51 (s, 1H) ; 7,44 (m, 3H) ; 7,36 (m, 3H) ; 7,17 (m, 1H) ; 3,51 (s, 3H) ; 3,05 (s, 3H) ; 2,85 (t, 2H) ; 2,38 (t, 2H) ; 1,90(q, 2H).

PREPARATION 8

20 Ester méthylique de l'acide 2-(4-fluorophényl)-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-3-butanoïque, composé IV.1

A 40 ml de dioxane en présence de 230 mg de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocènedichloropalladium (II), sont ajoutés successivement 4,1 g de *composé III.1*, 3,9 ml de triéthylamine et 2,1 ml de pinacolborane. Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 2 heures. La suspension est alors filtrée et lavée au toluène. Ensuite, le filtrat est extrait au toluène et la phase organique est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium, (Rendement 98%) ; F = 166-168°C.

Selon un mode opératoire analogue, les composés suivants sont préparés :

30

- Ester méthylique de l'acide 2-(4-chlorophényl)-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-3-butanoïque, composé IV.2,

F = 164-166° C,

- Ester méthylique de l'acide 2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-3-butanoïque, composé IV.3,

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (s, 1H) ; 7,98 (s, 1H, NH) ; 7,64 (dd, 1H) ;
5 7,57 (d, 1H) ; 7,47 (d, 1H) ; 7,34 (dd, 1H) ; 7,29 (d, 1H) ; 3,55 (s, 3H) ; 2,86 (t, 2H) ;
2,28 (t, 2H) ; 1,97 (q, 2H).

- Ester méthylique de l'acide 2-(3,4-difluorophényl)-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-3-butanoïque, composé IV.4,

F = 175-177° C,

10 - Ester méthylique de l'acide 2-(4-chloro-3-méthylphényl)-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-3-butanoïque, composé IV.5,

F = 164-165° C,

- Ester méthylique de l'acide 2-(4-fluoro-3-méthylphényl)-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-3-butanoïque, composé IV.6,

15 F = 150-152° C.

PREPARATION 9

4-Bromophényltrifluorométhylsulfoxyde, composé 2.1

A 474 mg de 1-bromo-4-[(trifluorométhyl)thio]benzène dans 2,55 ml d'acide
20 acétique, sont additionnés à 40 ° C, 358 mg d'eau oxygénée et 360 μ l d'acide
acétique, puis 322 mg d'eau oxygénée. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux
pendant 3 heures 25 minutes et pendant 12 heures à température ambiante puis est
versé sur 9 ml de glace. Le précipité blanc obtenu est filtré, lavé à l'eau froide puis
purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un
25 mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle, 9/1, v/v (Rendement 53 %).

F = 64-66°C.

PREPARATION 10

N-(2-iodophényl)cyanamide, composé 2.2

30 A 3,22 g de 3-iodoaniline dissous dans 13 ml d'éther diéthylique, sont
additionnés goutte à goutte à une température inférieure à 0°C et sous atmosphère

inerte 1,05 g de bromure de cyanogène dans 7 ml d'éther diéthylique. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 minutes à cette température puis pendant 17 heures à température ambiante. La suspension est filtrée et lavée à l'éther diéthylique. Les solvants du filtrat sont évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié
5 par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange toluène/acétate d'éthyle, 95/5, v/v ; F = 117-118°C.

PREPARATION 11

Ester méthylique de l'acide 2-(4-fluorophényl)-5-(3-fluoro-4-
10 hydroxyphényl)-1H-indole-3-butanoïque, composé II.25.

Le composé II.25 est préparé selon un mode opératoire analogue à celui de la PREPARATION 3, à partir du composé IV.1 et du 4-bromo-2-fluorophénol.

RMN¹H (300 MHz, DMSO) : 11,25 (s, 1H, NH) ; 7,77 (s, 1H) ; 7,66 (m, 2H) ;
7,46 (dd, 1H) ; 7,37 (m, 5H) ; 7,01 (t, 1H) ; 3,55 (s, 3H) ; 2,87 (t, 2H) ; 2,39 (t, 2H) ;
15 1,90 (q, 2H).

Selon un mode opératoire analogue, les composés (II) présentés dans le TABLEAU 2 et 3 ci-après, sont préparés

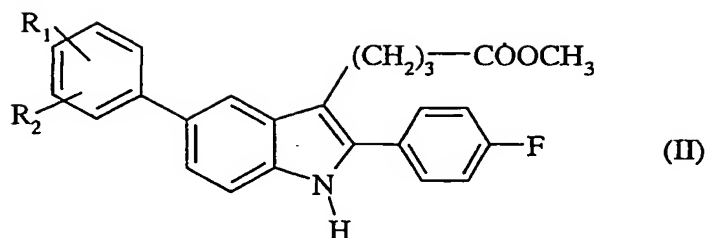


TABLEAU 2

| Composés | -R ₁ | -R ₂ | F ; °C ou RMN ¹ H |
|----------|-----------------------------------|-----------------|------------------------------|
| II.26 | 3-CH ₃ | 4-OH | (b ₁) |
| II.27 | H | 3-OH | (c ₁) |
| II.28 | 3-SO ₂ CF ₃ | H | 158-160 |
| II.29 | 3-NHCHO ^(a1) | H | (d ₁) |
| II.30 | 3-NO ₂ | 4-OH | (e ₁) |
| II.31 | H | 3-NH-C≡N | (f ₁) |

5 (a₁) à partir du dérivé iodé décrit dans J.A.C., 1997, 119, 7271-7280

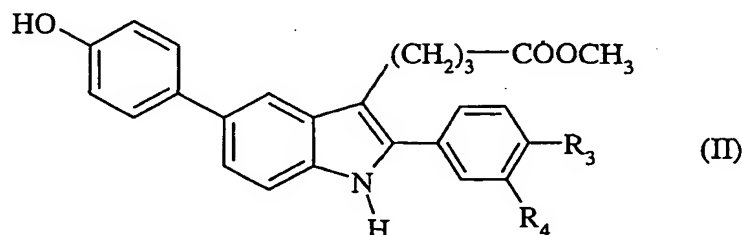
(b₁) RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7,94 (s, 1H, NH) ; 7,64 (s, 1H) ; 7,46 (m, 2H) ; 7,32 (m, 4H) ; 7,09 (m, 2H) ; 6,79 (d, 1H) ; 3,52 (s, 3H) ; 2,87 (t, 2H) ; 2,28 (m, 5H) ; 1,97 (q, 2H).

10 (c₁) RMN¹H (300 MHz, DMSO) : 11,25 (s, 1H, NH) ; 9,45 (s, 1H, OH) ; 7,77 (s, 1H) ; 7,67 (m, 2H) ; 7,38 (m, 4H) ; 7,24 (t, 1H) ; 7,10 (m, 2H) ; 6,71 (d, 1H) ; 3,56 (s, 3H) ; 2,88 (t, 2H) ; 2,39 (t, 2H) ; 1,91 (q, 2H).

(d₁) RMN¹H (300 MHz, DMSO) : 11,30 (s, 1H, NH) ; 10,27 (s, 1H, NH) ; 8,32 (s, 1H) ; 7,87 (s, 1H) ; 7,78 (s, 1H) ; 7,68 (m, 2H) ; 7,57 (m, 1H) ; 7,40 (m, 6H) ; 3,55 (s, 3H) ; 2,89 (t, 2H) ; 2,39 (t, 2H) ; 1,90 (q, 2H).

15 (e₁) RMN¹H (300 MHz, DMSO) : 11,30 (s, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 7,95 (m, 2H) ; 7,68 (m, 2H) ; 7,45 (m, 4H) ; 7,22 (d, 1H) ; 3,60 (s, 3H) ; 2,88 (t, 2H) ; 2,42 (t, 2H) ; 1,92 (q, 2H).

(f₁) RMN¹H (300 MHz, DMSO) : 11,30 (s, 1H, NH) ; 7,80 (s, 1H) ; 7,68 (m, 2H) ; 7,45 (d, 2H) ; 7,38 (m, 5H) ; 7,20 (m, 1H) ; 6,92 (dd, 1H) ; 3,55 (s, 3H) ; 2,89 (t, 2H) ; 2,39 (t, 2H) ; 1,88 (q, 2H).



5

TABLEAU 3

| Composés | -R ₃ | -R ₄ | F ; °C |
|----------|-----------------|------------------|-------------------|
| II.32 | Cl | H | |
| II.33 | Cl | Cl | (a ₂) |
| II.34 | F | F | (b ₂) |
| II.35 | Cl | -CH ₃ | 164-165 |
| II.36 | F | -CH ₃ | 160-161 |

(a₂) RMN¹H (300 MHz, DMSO) : 11,30 (s, 1H, NH) ; 9,50 (s, 1H, OH) ; 7,87 (d, 1H) ; 7,76 (d, 2H) ; 7,64 (dd, 1H) ; 7,50 (d, 2H) ; 7,37 (m, 2H) ; 6,85 (d, 2H) ; 3,55 (s, 3H) ; 2,92 (t, 2H) ; 2,39 (t, 2H) ; 1,90 (q, 2H).

10 (b₂) RMN¹H (300 MHz, DMSO) : 11,25 (s, 1H, NH) ; 9,48 (s, 1H, OH) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,70-7,45 (m, 5H) ; 7,37 (m, 2H) ; 7,86 (d, 2H) ; 3,58 (s, 3H) ; 2,90 (t, 2H) ; 2,40 (t, 2H) ; 1,90 (q, 2H).

PREPARATION 12

15 Ester méthylique de l'acide 5-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-2-(4-fluorophényl)-1*H*-indole-3-butanoïque, composé II.37.

36 mg de composé II'.2 dans 2 ml d'une solution éthanol/eau à 50% sont acidifiés jusqu'à pH = 2 par ajout d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N. Ensuite 7 mg de nitrite de sodium dans un minimum d'eau sont additionnés goutte à goutte à 0°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 minutes à 0°C puis

20

pendant 3 heures 45 minutes à température ambiante. Après addition d'eau et d'acétate d'éthyle et quelques minutes d'agitation, la phase organique est séparée de la phase aqueuse. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau et séchées sur sulfate de magnésium.

- 5 Après évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle, 8/2, v/v (Rendement 27 %)

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : 8,45 (s, 1H, NH) ; 8,05 (s, 1H) ; 7,93 (d, 1H) ;
7,82 (s, 1H) ; 7,72 (d, 1H) ; 7,50 (m, 2H) ; 7,39 (s, 2H) ; 7,12 (t, 2H) ; 3,60 (s, 3H) ;
10 2,95 (t, 2H) ; 2,36 (t, 2H) ; 2,05 (q, 2H).

PREPARATION 13

Ester méthylique de l'acide 2-(4-chlorophényl)-5-[3-(cyanoamino)phényl]-1H-indole-3-butanoïque, composé II.38

- 15 En opérant de façon analogue à la préparation 11, au départ du *composé IV-2* et de N-(3-iodophényl)cyanamide, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 16 %).

RMN (300MHz, DMSO) δ : 11.35 (s, 1H) ; 7.81 (s, 1H) ; 7.57 (d, 2H) ; 7.58 (d, 2H) ; 7.39 (m, 4H) ; 7.19 (s, 1H) ; 6.91 (d, 1H) ; 3.55 (s, 3H) ; 2.90 (m, 2H) ; 2.39 (m, 2H) ; 1.90 (m, 2H).
20

EXEMPLE 1

Acide 2-(4-fluorophényl)-5-(4-hydroxyphényl)-1H-indole-3-butanoïque

- Un mélange de 130 mg de *composé II.20*, 0,65 ml d'une solution aqueuse
25 d'hydroxyde de sodium 1N et 2 ml de dioxane est préparé. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures 15 minutes. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu est repris à l'eau puis acidifié avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N jusqu'à pH = 1. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau et à l'éther de pétrole puis séché sous pression réduite (Rendement 80 %) ;
30 F = 181 - 183°C.

Selon un mode opératoire analogue, les **EXEMPLES 2 à 34** présentés dans le **TABLEAU 4** ci-après sont préparés :

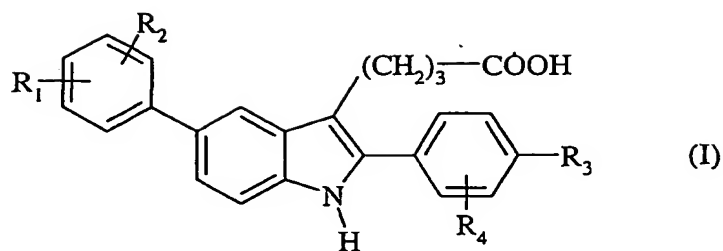
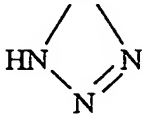


TABLEAU 4

| EXEMPLES | -R ₁ | -R ₂ | -R ₃ | -R ₄ | F (°C) |
|----------|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| 2 | 3-CF ₃ | H | F | H | 171-173 |
| 3 | 3-F | H | F | H | 147-149 |
| 4 | 4-CH ₂ CH ₃ | H | F | H | 157-159 |
| 5 | 4-OCF ₃ | H | F | H | 173-175 |
| 6 | 4-Cl | H | F | H | 191-193 |
| 7 | 4-OCH ₃ | H | F | H | 193-195 |
| 8 | 4-CH ₃ | H | F | H | 185-189 |
| 9 | 4-SCH ₃ | H | F | H | 145-150 |
| 10 | 4-F | H | F | H | 186-188 |
| 11 | 4-CH ₂ OH | H | F | H | 148-150 |
| 12 | 3-Cl | H | F | H | 88-90 |
| 13 | 4-CH=CH ₂ | H | F | H | (a ₃) |
| 14 | 4-Br | H | F | H | 183-185 |
| 15 | 4-NHCOCH ₃ | H | F | H | 145-147 |
| 16 | 4-C≡N | H | F | H | 232-235 |
| 17 | 2-F | H | F | H | 174-176 |
| 18 | 4-CHO | H | F | H | 224-225 |
| 19 | 3-NHSO ₂ CH ₃ | H | F | H | 220-222 |
| 20 | 4-NH ₂ | H | F | H | 260 |
| 21 | 4-CH ₂ OH | H | F | 3-F | 148-150 |
| 22 | 3-F | 4-OH | F | H | 82-85 |
| 23 | 3-CH ₃ | 4-OH | F | H | 89-90 |

TABLEAU 4 (SUITE)

| | | | | | |
|----|---|----------|----|-------------------|---------|
| 24 | H | 3-OH | F | H | 191-193 |
| 25 | 3-SO ₂ CF ₃ | H | F | H | 410 |
| 26 | 3-NHCHO | H | F | H | 219-221 |
| 27 | 3-NO ₂ | 4-OH | F | H | 83-85 |
| 28 |  | | F | H | 135 |
| 29 | H | 3-NH-C≡N | F | H | 230 |
| 30 | H | 4-OH | Cl | H | 208-210 |
| 31 | H | 4-OH | Cl | 3-Cl | 198-200 |
| 32 | H | 4-OH | F | 3-F | 87-90 |
| 33 | H | 4-OH | Cl | 3-CH ₃ | 198-200 |
| 34 | H | 4-OH | F | 3-CH ₃ | 168-170 |

(a₃) : RMN¹H (300 MHz, DMSO) □ 12,05 (s, 1H) ; 11,25 (s, 1H) ; 7,89 (s, 1H) ; 7,70 (m, 4H) ; 7,56 (d, 2H) ; 7,44 (s, 2H) ; 7,36 (m, 2H) ; 6,80 (dd, 1H) ; 5,87 (d, 1H) ; 5,28 (d, 1H) ; 2,90 (t, 2H) ; 2,32 (t, 2H) ; 1,92 (q, 2H).

5

EXEMPLE 35

Acide 5-[3-[(aminocarbonyl)amino]phényl]-2-(4-chlorophényl)-1*H*-indole-3-butanoïque

10 a) acide 2-(4-chlorophényl)-5-[3-(cyanoamino)phényl]-1*H*-indole-3-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé II.38, on obtient l'acide attendu avec un rendement de 55 %.

15 b) acide 5-[3-[(aminocarbonyl)amino]phényl]-2-(4-chlorophényl)-1*H*-indole-3-butanoïque

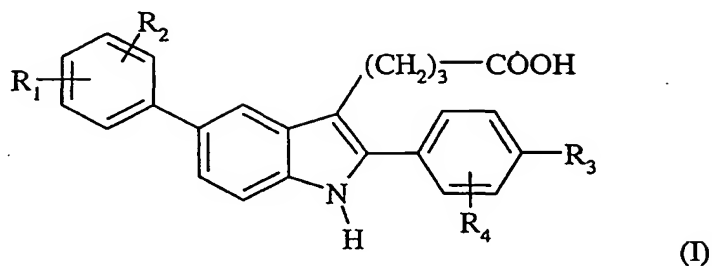
Le composé obtenu à l'étape a) ci-dessus (111 mg, 0,26 mmole) est mis en suspension dans 6 ml d'acide chlorhydrique 1N et le mélange est porté à léger reflux pendant 10 mn. Après refroidissement, le milieu

5 réactionnel est dilué avec 10 ml d'eau puis extrait par l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est cristallisé dans 3 ml de dichlorométhane, séparé par filtration et purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/méthanol (9/1 ; v/v). On obtient ainsi l'acide attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 9 %).

10 RMN (300MHz, DMSO) δ : 12.12 (s, 1H) ; 11.32 (s, 1H) ; 8.67 (s, 1H) ; 7.81 (s, 1H) ; 7.70 (m, 3H) ; 7.58 (d, 2H) ; 7.40 (m, 3H) ; 7.29 (t, 1H) ; 7.21 (d, 1H) ; 5.91 (s, 2H) ; 2.89 (m, 2H) ; 2.29 (m, 2H) ; 1.88 (m, 2H).

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :



5 dans laquelle :

- R₁ représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupe (C₁-C₄)alkyle,
- un groupe (C₁-C₄)alcoxy,
- 10 - un atome de chlore, brome ou fluor,
- un groupe trifluorométhyle,
- un groupe trifluorométhoxy,
- un groupe cyano,
- un groupe nitro,
- 15 - un groupe amino,
- un groupe (C₁-C₄)alcényle,
- un groupe (C₁-C₄)alkylthio,
- un groupe (C₁-C₄)alcanoyle,
- un groupe hydroxy(C₁-C₄)alkyle,
- 20 - un groupe -NH-SO₂-R₅ où R₅ est un groupe (C₁-C₄)alkyle,
- un groupe trifluorométhanesulfonyle, ou
- un groupe -NH-C(O)-R₆ où R₆ est un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou un groupe amino ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy ou -NH-C≡N ;

- ou bien R_1 et R_2 sont liés à deux atomes de carbone consécutifs du groupe phényle qu'ils substituent et forment avec ces deux atomes de carbone un groupe triazole ;

5 - R_3 et R_4 représentent, chacun indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, de chlore, fluor ou brome ou un groupe (C_1-C_4) alkyle ou (C_1-C_4) alcoxy ;

ainsi que leurs sels, solvats et hydrates pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que :

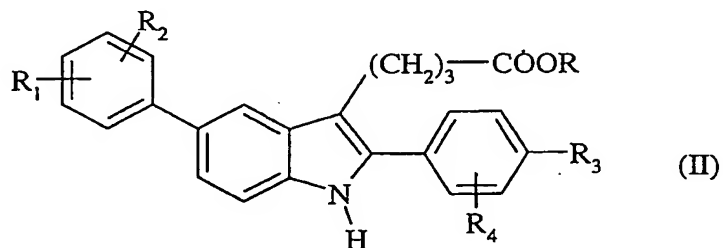
10 - R_1 représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupe (C_1-C_2) alkyle,
- un groupe méthoxy,
- un atome de chlore, brome ou fluor,
- 15 - un groupe trifluorométhyle,
- un groupe trifluorométhoxy,
- un groupe cyano,
- un groupe nitro,
- un groupe amino,
- 20 - un groupe $-CH=CH_2$,
- un groupe méthylthio,
- un groupe méthanoyle,
- un groupe hydroxyméthyle,
- un groupe méthanesulfonamido,
- 25 - un groupe trifluorométhanesulfonyle, ou
- un groupe formylamino, acétylamino ou (aminocarbonyl)amino;
- R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy ou $-NH-C\equiv N$;
- ou bien R_1 et R_2 sont liés à deux atomes de carbone consécutifs du groupe phényle qu'ils substituent et forment avec ces deux atomes de carbone un groupe
- 30 triazole ;

- R_3 et R_4 représentent, chacun indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, de chlore ou fluor ou un groupe méthyle.

3. Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce que R_1 et R_2 substituent respectivement les positions 4 et 3 ou 3 et 4 du phényle auquel ils sont liés.
4. Composés selon la revendication 3 caractérisés en ce que R_1 et R_2 substituent respectivement les positions 3 et 4 du phényle auquel ils sont liés.
5. Composés selon la revendication 4 caractérisés en ce que R_2 représente un groupe hydroxy ou $-NH-C\equiv N$.
6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que R_4 substitue la position 3 du phényle auquel il est lié.
7. Composés selon la revendication 6 caractérisés en ce que R_3 représente un atome de chlore ou de fluor.
8. Composés selon la revendication 7 caractérisés en ce que R_3 représente un atome de fluor.

9. Esters de formule (II) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis pour (I) et R représente un groupe (C_1-C_4) alkyle.

10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour son utilisation en tant que médicament.
11. Composition pharmaceutique contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.
12. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les maladies dépendantes de l'activation du récepteur CXCR2 de l'interleukine-8 et des chimiokines de la même famille.
13. Utilisation selon la revendication 12 pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les dermatites atopiques, l'ostéo-arthrite, l'arthrite rhumatoïde, l'asthme, l'obstruction chronique des poumons, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, l'inflammation du côlon, la maladie de Crohn, la colite ulcéraire, l'attaque d'apoplexie, l'infarctus du myocarde, le choc septique, la sclérose multiple, le choc endotoxique, le psoriasis, la septicémie à bactéries gram-négative, le syndrome de choc toxique, les phénomènes d'ischémie et de reperfusion cardiaques, pulmonaires ou rénaux, les glomérulo-néphrites, la thrombose, la réaction du greffon contre l'hôte, la maladie d'Alzheimer, les rejets d'allogreffes, le paludisme, la resténose, l'angiogénèse, l'athérosclérose, l'ostéoporose, les gingivites, la libération non physiologique de cellules souches de la moelle osseuse, les maladies causées par des virus respiratoires, les virus de l'herpès et les virus hépatiques.

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l Application No
 PCT/FR 02/01649

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D209/18 A61K31/405 A61P43/00 C07D403/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | WO 96 18393 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 20 June 1996 (1996-06-20) cited in the application claims | 1,11 |
| A | US 5 955 492 A (SCOTT K. THOMPSON ET AL.) 21 September 1999 (1999-09-21) claims | 1,11 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *B* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 September 2002

Date of mailing of the international search report

04/10/2002

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/01649

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9618393 | A | 20-06-1996 | US 5684032 A | 04-11-1997 |
| | | | AU 4514496 A | 03-07-1996 |
| | | | EP 0800389 A1 | 15-10-1997 |
| | | | JP 10510538 T | 13-10-1998 |
| | | | WO 9618393 A1 | 20-06-1996 |
| | | | ZA 9510535 A | 14-08-1996 |
| US 5955492 | A | 21-09-1999 | EP 1021181 A1 | 26-07-2000 |
| | | | JP 2000507556 T | 20-06-2000 |
| | | | WO 9735572 A1 | 02-10-1997 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Di de Internationale No
PCT/FR 02/01649

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D209/18 A61K31/405 A61P43/00 C07D403/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| A | WO 96 18393 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 20 juin 1996 (1996-06-20) cité dans la demande revendications | 1, 11 |
| A | US 5 955 492 A (SCOTT K. THOMPSON ET AL.) 21 septembre 1999 (1999-09-21) revendications | 1, 11 |

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *G* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 septembre 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04/10/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

C de Internationale No

PCT/FR 02/01649

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| WO 9618393 A | 20-06-1996 | US 5684032 A | 04-11-1997 |
| | | AU 4514496 A | 03-07-1996 |
| | | EP 0800389 A1 | 15-10-1997 |
| | | JP 10510538 T | 13-10-1998 |
| | | WO 9618393 A1 | 20-06-1996 |
| | | ZA - 9510535 A | 14-08-1996 |
| US 5955492 A | 21-09-1999 | EP 1021181 A1 | 26-07-2000 |
| | | JP 2000507556 T | 20-06-2000 |
| | | WO 9735572 A1 | 02-10-1997 |